



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 42 13 419 A 1**

51 Int. Cl. 5:
A 61 K 9/06
A 61 K 9/10

21 Aktenzeichen: P 42 13 419.8
22 Anmeldetag: 23. 4. 92
43 Offenlegungstag: 28. 10. 93

DE 42 13 419 A 1

71 Anmelder:

Dannhardt, G., Prof. Dr., 65760 Eschborn, DE;
Dunzendorfer, Udo, Priv.-Doz. Dr.med., 6000
Frankfurt, DE

74 Vertreter:

Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Riedl, P.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Schweiger, G.,
Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 81679
München

72 Erfinder:

gleich Anmelder

54 Topisches pharmazeutisches Mittel

57 Die Erfindung betrifft ein topisches pharmazeutisches Mittel, das mindestens einen zur lokalen dermatologischen Behandlung geeigneten Arzneistoff und Glyceroltrinitrat oder ein Glycerolmono- oder Glyceroldinitrat-Arzneistoff-Konjugat sowie übliche pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe enthält. Die erfindungsgemäßen Mittel ermöglichen eine bessere Penetration der Arzneistoffe in die Haut.

DE 42 13 419 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09. 93 308 043/246

6/55

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein topisches pharmazeutisches Mittel, das einen Wirkstoff und Glyceroltrinitrat als Carrier enthält.

Die Haut ist ein mehrschichtiges Organ, das u. a. eine Barriere gegen das Eindringen von Schadstoffen, Parasiten und chemischen Verbindungen darstellt. Die Barrierefunktion ist im wesentlichen der Epidermis und insbesondere der Hornschicht (Stratum corneum) zuzuschreiben. Die Hornschicht ist eine sehr dünne Schicht auf der Oberfläche der Haut (10 µm), die aus keratinisierten Zellen gebildet wird.

Aufgrund der Impermeabilität der Haut werden Arzneiwirkstoffe in nur sehr geringen Mengen aufgenommen, so daß es kaum möglich ist, in den tieferen Schichten der Haut die gewünschte Wirkung zu erzielen. Topisch zu applizierende Arzneimittel besitzen daher im allgemeinen eine nur geringe Wirkung, wenn nicht besondere Maßnahmen für eine bessere Penetration der Arzneistoffe ergriffen werden. So hat man beispielsweise Penetrationsvermittler eingesetzt, um ein Eindringen der Wirkstoffe in die Haut zu ermöglichen. Die meisten dieser Penetrationsvermittler sind jedoch nicht in der Lage, für ein sicheres Eindringen der Arzneistoffe zu sorgen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Glyceroltrinitrat die Penetration dermatologischer Arzneistoffe in die Haut fördert.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein topisches pharmazeutisches Mittel, das mindestens einen zur lokalen dermatologischen Behandlung geeigneten Wirkstoff und Glyceroltrinitrat oder ein Glycerolmono- oder Glyceroldinitrat-Wirkstoff-Konjugat als Penetrationsvermittler sowie übliche pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe enthält.

Das erfindungsgemäße Mittel ermöglicht das Eindringen des Wirkstoffes in die tieferen Schichten der Haut, so daß eine wirksame Behandlung dermatologischer Erkrankungen, wie Psoriasis, Akne etc. möglich wird.

Zur lokalen dermatologischen Behandlung geeignete Arzneistoffe sind antiinflammatorisch, antiphlogistisch, antiproliferativ, antibiotisch, antiviral, antimykotisch und/oder keratolytisch wirksame Arzneistoffe.

Geeignete antiinflammatorisch bzw. antiphlogistisch wirksame Arzneistoffe sind beispielsweise Corticosteroide, wie Dexamethason, Prednisolon, β -Methason, Triamcinolon, Hydrokortison, Fluokortolon, Arachidonsäure und deren Derivate; Salicylsäure und deren Derivate; antipsoriatisch wirksame Arzneistoffe, wie Anthralin, Fumarsäure, Fumarsäureester, Azelainsäure, Azelainsäureester etc.

Geeignete Antibiotika und Chemotherapeutika sind Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Kanamycin, Fusidinsäure, Chloramphenicol, Tetracycline und die Derivate davon.

Geeignete antiviral Arzneistoffe sind beispielsweise Idoxuridin, Acyclovir etc.

Geeignete antimykotisch wirksame Arzneistoffe sind beispielsweise Phosphoniumverbindungen, Phenolderivate, Imidazolderivate, wie Clotrimazol, Miconazol, Bifonazol und Tolnaphthath etc.

Geeignete keratolytisch wirksame Arzneistoffe sind beispielsweise Salicylsäure, Azelainsäure, Milchsäure, Harnstoff, Benzoylperoxid und die Derivate davon.

Bei den Glycerolmono- oder -dinitrat-Wirkstoff-Konjugaten handelt es sich um enzymatisch abbaubare Konjugate, insbesondere um enzymatisch hydrolysier-

bare Ester von Glycerinmono- oder Glycerindinitrat mit Wirkstoffen, welche eine Carboxylgruppe aufweisen. Beispiele für derartige Konjugate sind Mono- oder Diester von Glycerinmono- oder dinitrat mit Fumarsäure, Azelainsäure, Salicylsäure oder Milchsäure etc.

Besonders bevorzugte, in den erfindungsgemäßen Mitteln zur Anwendung kommende Arzneistoffe sind Fumarsäure und Azelainsäure und deren Mono- oder Diester. Besonders bevorzugt sind Mono- oder Diester der Fumarsäure und Azelainsäure mit geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Alkoholen mit 1–18 Kohlenstoffatomen, insbesondere C_1 – C_{18} -Alkanolen, wie Methanol, Ethanol, Hexanol, Dodecanol, Oleylalkohol, Stearylalkohol etc. Bevorzugt sind außerdem Mono- oder Diester der Fumarsäure und Azelainsäure mit Salicylsäure, 9-Hydroxynonansäure sowie Ester eines zweiwertigen Alkohols, beispielsweise Glykol, mit Fumarsäure und Azelainsäure.

Fumarsäure oder Fumarsäureester hemmen bekanntlich ab einer Konzentration von 10 mg/l den Einbau von Thymidin und Uridin in Nukleinsäuren und von Alanin und Leucin in Proteine menschlicher Lymphozytenkulturen. Ab der gleichen Konzentration läßt sich der Thymidineinbau in die DNA kultivierter menschlicher Lymphozyten hemmen. Diese Befunde weisen auf eine antiproliferative Wirkung hin. Fumarsäure und Fumarsäureester werden deshalb für die Behandlung von Psoriasis eingesetzt. Der ADI-Wert für Fumarsäure beträgt 6 mg/kg (bei 70 kg Körpergewicht somit 420 mg/d).

Die Verbindungen werden zur Behandlung von Psoriasis oral verabreicht, wobei eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen zu beobachten sind, beispielsweise flushartige Sensationen am Kopf und Arm, Magenschmerzen, Absinken des Blutzuckerspiegels und insbesondere die Schädigung der Nieren (akute Niereninsuffizienz).

Daneben wird Fumarsäure auch topisch als Lösung oder Salbe angewandt. Die zur Anwendung kommenden topischen Formulierungen haben jedoch den Nachteil, daß eine ausreichende Penetration der Fumarsäure in die Haut nicht gegeben ist.

Im Gegensatz dazu ist es mit den erfindungsgemäßen Mitteln überraschenderweise möglich, den Arzneistoff in ausreichender Konzentration auch in den tieferen Schichten der Haut bereitzustellen, so daß die gewünschte Wirkung zu erzielen ist, ohne daß die bei systemischer Verabreichung beispielsweise der Fumarsäure auftretenden Nachteile zu beobachten sind.

Die Menge an Arzneistoff und Carrier wird, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, so gewählt, daß weder Arzneistoff noch Carrier, insbesondere Glyceroltrinitrat, die Haut penetrieren und systemische Wirkung entfalten. Im allgemeinen ist es ausreichend, den Arzneistoff in einer Konzentration von 0,01–10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1–5 Gew.-% und insbesondere 0,1–3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, einzusetzen.

Die Menge an Carrier beträgt im allgemeinen 0,1 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,1–0,8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden auf die Haut in Form von üblichen dermatologischen Darreichungsformen aufgetragen. Die Mittel können als Creme, Salbe, Gel, Lotion, Lösung, Spray, Okklusivverband etc. vorliegen. Sie enthalten übliche Bestandteile und Hilfsstoffe zur Formulierung dieser Darreichungsformen. Geeignete Grundlagen für Salben, Cremes oder Gele

sind beispielsweise Vaseline, Paraffine, wie Hartparaffin oder dickflüssiges Paraffin, mittelkettige Triglyceride, natürliche Wachse, Wollwachs, Isopropylmyristat, hochdisperses Siliziumdioxid, Bentonit, Stärke, Alginate, Cellulose und-Celluloseether, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyethylenglykole, und dergleichen.

Geeignete Lösungsmittel für Lotionen und Lösungen sind Wasser oder Wasser-Alkohol-Mischungen.

Die Menge an Glyceroltrinitrat beträgt im allgemeinen 0,1 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,1—0,8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel erfolgt durch Auftragen auf die Haut. Die aufgetragene Menge an Arzneistoff beträgt im allgemeinen etwa 0,01—10 mg/cm² Haut.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Anti-Psoriasis Salbe mit folgender Zusammensetzung

Fumarsäuremonoethylester	2,0%
Glyceroltrinitrat	0,38%
weiße Vaseline	70,5%
Wollwachs	27,12%
	100%

Beispiel 2

Antimykotisch wirksame Salbe mit folgender Zusammensetzung

Clotrimazol	1,0%
Vaselinum album	88,5%
Glyceroltrinitrat	0,12%
Perhydrosqualen	10,38%
	100%

Ein entsprechendes Mittel erhält man, wenn man Bifonazol anstelle von Clotrimazol einsetzt.

Beispiel 3

Anti-Psoriasis Gel mit folgender Zusammensetzung

Fumarsäure	1,5 g
Glyceroltrinitrat	0,3 g
Polyethylenglycol 400	10 g
Hydroxypropylcellulose	1,5 g
Isopropanol	60 g
Ethylendiamintetraessigsäure	0,05 g
Octyldodecanol	20 g
90%iges Ethanol auf	100 g

Beispiel 4

Keratolytisch wirksame O/W-Creme folgender Zusammensetzung

Benzoyleperoxid	3 g
Salicylsäure	1 g
Glyceroltrinitrat	0,8 g
Mischung aus Glycerinmonostearat und Polyethylenglykolmonostearat	5 g
Cetylalkohol	3 g
Perhydrosqualen	10 g
Capryl- und Caprinsäuretriglyceride	10 g
Glycerin	5 g
Citronensäure	0,02 g
Wasser auf	100 g

Beispiel 5

Antipsoriatisch wirksame wasserfreie Salbe mit folgender Zusammensetzung

Fumarsäurestearylester	2,5%
Glyceroltrinitrat	0,4%
dickflüssige Vaseline	29 g
dünnflüssiges Vaselineöl	25 g
Polyoxyethylenierter Laurylalkohol (4 Mol Ethylenoxid)	5 g
Polyethylenwachs	10 g
Capryl- und Caprinsäuretriglyceride	28,6 g

Patentansprüche

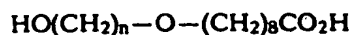
1. Topisches pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens einen zur lokalen dermatologischen Behandlung geeigneten Arzneistoff und Glyceroltrinitrat oder ein Glycerolmono- oder Glyceroldinitrat-Arzneistoff-Konjugat sowie übliche pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen antiinflammatorisch, antiphlogistisch, antiproliferativ, antibiotisch, antiviral, antimykotisch und/oder keratolytisch wirksamen Arzneistoff enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff ausgewählt ist unter Corticosteroiden, wie Dexamethason, Prednisolon, β -Methason, Triamcinolon, Hydrokortison, Fluokortolon und deren Derivaten.

4. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff Fumarsäure oder Azelainsäure oder ein Mono- oder Diester der Fumarsäure oder Azelainsäure mit einem aliphatischen C₁—C₁₈-Alkohol ist.

5. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Fumarsäure, Azelainsäure oder deren Monoethylester, Monosalicylsäureester, der Monoester der Fumarsäure oder Azelainsäure mit 9-Hydroxynonancarbonsäure oder ein Ester der Fumarsäure oder Azelainsäure mit einem Alkohol der Formel:



worin n für 1 oder 2 steht,

ist.

6. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff in einer Konzentration von 0,01 — 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 — 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, enthalten ist. 5

7. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Glyceroltrinitrat bzw. das Konjugat in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,1 — 0,8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, enthalten sind. 10

8. Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es als Creme, Salbe, Gel, Lotion, Lösung, Spray oder Okklusivverband vorliegt. 15

9. Verwendung von Glyceroltrinitrat oder eines Glycerolmono- oder Glyceroldinitrat-Arzneistoff-Konjugates als Penetrationsverstärker in topischen pharmazeutischen Mitteln. 20

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65